

人の健康と活性酸素

杉 田 収

新潟県立看護短期大学

Human Health and Active Oxygen

Osamu SUGITA

Niigata College of Nursing

Summary Aerobic organisms had their birth on the earth two thousand five hundred million years ago. They produced the oxygen that is a by-product of photosynthesis. One part of the oxygen changed to form active oxygen, which is deeply involved in human health and disease. The active oxygen included superoxide, single oxygen, hydroxyl radical, hydrogen peroxide, ozone and lipid peroxide.

Vitamin C, vitamin E, carotenoids, and polyphenols that are taken in from foods are antioxidants. Superoxide dismutase (SOD), catalase and glutathione peroxidase also are antioxidants and are enzymes produced in the living body.

Some methods of measuring antioxidant activity are known. The cumene hydroperoxide/hemoglobin · methylene blue (CHP/Hb · MB) technique is one of these methods, and was developed by authors.

In order to maintain health, risk factors of life-style related diseases, such as high levels of cholesterol, smoking and hypertension, should be avoided. These are related with oxidized LDL and nitrogen monoxide which are one kind of active oxygen. Furthermore, antioxidants should be consumed consciously from foods and beverages, and it is also important to maintain a high level of antioxidant enzyme activity by taking moderate exercise.

要 約 地球上に好氣的生物が 25 億年前に誕生し、光合成で生じる廃棄物としての酸素が生成され、その一部が活性酸素となった。活性酸素は人の健康や様々な病気と深く関係している。活性酸素にはスーパーオキシド、一重項酸素、ヒドロキシラジカル、過酸化水素、オゾン、過酸化脂質などが含まれる。

食物から摂取するビタミンC、E、カロチノイド、ポリフェノール類などは、これらの活性酸素を消去する抗酸化物質である。また生体が産生する酵素でスーパーオキシドデイズムターゼ (SOD)、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼも抗酸化物質である。

抗酸化能の測定法はいくつか知られているが、筆者らが開発したクメンヒドロペルオキシド/ヘモグロビン・メチレンブルー法もその一つである。

健康を維持するためには高コレステロール、喫煙、高血圧などの生活習慣病の危険因子を避ける事が重要である。これらはいずれも活性酸素の一種である酸化LDLや一酸化窒素と関係している。また健康を維持するためには良質な蛋白や抗酸化物質を有する緑黄色野菜、お茶などの摂取で体内の抗酸化物質を維持すること、さらに適度な運動で抗酸化酵素の高いレベルを維持する事が重要である。

Key words 人 (human) 健康 (health) 活性酸素 (active oxygen)

抗酸化能 (antioxidant activity) 生活習慣病 (life-style related diseases)

はじめに

我国の死因別死亡率の第1位は悪性新生物であり、第2位、第3位は心疾患、脳血管疾患と続く¹⁾。心疾患と脳血管疾患は共に共通な血管障害によるものであり、両者を合わせると血管障害は悪性新生物を追い抜いて第1位になる。そのため平成12年の厚生白書でも、血管障害に関連する生活習慣病対策の推進、たばこ対策の推進等を掲げ対策に乗出している²⁾。生活習慣病は複数の遺伝要因と環境要因の複雑な相互作用によりもたらされる。生活習慣病と遺伝子との関連は近年急速に解析が進んでいる³⁾。一方環境要因でのその危険因子として、高コレステロール、喫煙、高血圧があげられることは、多くの調査で確認されている^{4,5)}。高コレステロール及び喫煙と虚血性心疾患との関連性は酸化低比重リポ蛋白(酸化LDL)を介して解析は進んでいる^{6,7)}。また高血圧と一酸化窒素との関係も明らかにされ始めた⁸⁾。さらに悪性新生物の発症原因は遺伝子の変化と言われる⁹⁾が、その変化は遺伝子が活性酸素で損傷されることから始まる¹⁰⁾。ここでは生活習慣病を始め、様々な疾病と活性酸素との関係を証明或いは説明している諸論文を紹介する。

活性酸素は酸素が活性化された状態のもので、生体にとっては毒物である。酸素があれば必ず活性酸素が発生するので、地球上のほとんどの生物は、活性酸素を無毒化する様々な防御機能を作りながら進化してきた。この酸素の歴史と活性酸素の種類、活性酸素の発生について始めに述べた。次に活性酸素を消去する物質或いは活性酸素の発生を防ぐ物質(抗酸化物質)と、それらの抗酸化物質の持つ抗酸化能の測定技術を述べ、活性酸素からその発症が説明できるいくつかの疾病を取り上げた。そして最後に、これらの疾病を回避し健康な日常生活を送るためのいくつかの提案を行った。

1、酸素の歴史と活性酸素

地球の誕生は46億年前、生命の誕生は40億年前、嫌気的生物は30億年前に誕生したと言われる。遅れて好気的生物は25億年前に光合成の開始と共に誕生したと考えられている¹¹⁾。藍藻に代表される好気的生物は排泄物である酸素を産生しながら生活圏を広げてきた。一方嫌気的生物は酸素の3~10%の割合で形成される活性酸素の毒性¹²⁾で絶滅、或いはその数を激減させた。現在でも嫌気性細菌は存在してい

るが、酸素の存在でまったく生育できない種類から、空気が多少存在しても生育できるものまで様々である。嫌気性細菌が空気の下で生育できないのは、太古の昔も今も活性酸素の毒性によるものである。

人体は細胞から成るが、1個の肝細胞には数千個のミトコンドリアと呼ばれる小器官が存在する。ミトコンドリアでは我々が呼吸で取り込むほとんどの酸素を消費して、生体に必要な高エネルギー物質のATP(アデノシン三リン酸)を産生している。この細胞中のミトコンドリアは嫌気的生物と好気的生物とが攻め合っていた太古の時代に、嫌気的生物に好気的生物のミトコンドリアが入り込み、共生生活を始めたことに由来すると考えられている。酸素を利用するミトコンドリアでは常に活性酸素が発生し、その毒性を消去するシステムを働かせながら生きてきた。ミトコンドリアは現代の高等動物すべてに存在している。

2、活性酸素の性質と種類¹³⁾

活性酸素は電子を奪うこと(酸化すること)で蛋白質、細胞膜、遺伝子を損傷する。オキシフル(過酸化水素)は活性酸素であり、その殺菌力は消毒薬として日常的に利用されている。また生体中では食細胞と称されるマクロファージや好中球は体内に侵入した細菌や異物を活性酸素で殺菌・除去している。

活性酸素の種類にはスーパーオキシドラジカル($O_2 \cdot^-$)¹⁴⁾、一重項酸素(1O_2)¹⁵⁾、ヒドロキシラジカル($\cdot OH$)¹⁶⁾、過酸過水素(H_2O_2)¹⁷⁾、オゾン(O_3)¹⁸⁾、過酸化脂質($LOO\cdot$)¹⁹⁾、二酸化窒素(NO_2)、一酸化窒素(NO)、次亜塩素酸($HOCl$)などがある。これらは活性酸素種と呼ばれる。スーパーオキシドラジカルの反応性は比較的穏やかであるが多量に発生すると考えられている。ヒドロキシラジカルはもっとも反応性が高く、強い酸化力を有する。一重項酸素の酸化力はヒドロキシラジカルに次ぐものと考えられている。スーパーオキシドラジカルは50ミリ秒で消滅するが、充分脱水した有機溶媒中では長く、5分から60分の寿命である。ヒドロキシラジカルの平均寿命は20ナノ秒で極めて短命である。一重項酸素が自発的に消去する寿命は2マイクロ秒、過酸過水素は他の活性酸素とは異なり、非常に安定でカタラーゼやペルオキシダーゼによる反応以外では消滅しない²⁰⁾。短い寿命の活性酸素であっても、活性酸素によって電子を奪われた分子は近くの電子

を奪うので、ちょうど水紋が広がるように、その影響が広がっていくと考えられている。

近年老人ホーム等ではオゾン発生器を設置して、それら施設の独特の臭いを消去している場合が見られる。その施設を見学した経験では、確かにその効果は明らかであった。オゾンは活性酸素であるので、ある一定濃度以上は有害である。そこでどの施設も基準濃度以下で使用しているが、二酸化イオウ (SO_2) や二酸化窒素 (NO_2) との組み合わせで、特にオゾンの有害性が増すと言われるので、十分な注意をもって使用されねばならない¹⁸⁾。

過酸化脂質は主に不飽和脂肪酸の二重結合が酸化したもので、油が酸敗した状態である。油で揚げた菓子類も、長時間空気中の酸素に曝されると過酸化脂質になる。生体を構成する細胞の膜は脂質から構成されているので、紫外線などによって脂質膜は簡単に過酸化される²¹⁾。

自動車の排ガスによる二酸化窒素に接触した植物は葉の脱色、枯死などの障害を受ける²²⁾。ラットを用いた実験では二酸化窒素に接触した肺で比較的初期に脂質の過酸化が生じると言われている²³⁾。一方一酸化窒素も活性酸素種の一つと言われるが、内皮細胞由来血管弛緩因子として、血管の拡張、血流の維持に重要な働きも果たしている²⁴⁾。

手術室の消毒やトイレの掃除に用いられる次亜塩素酸も活性酸素の仲間である。この次亜塩素酸は生体中でも産生され、食細胞による殺菌を行っている。好中球はミエロパーオキシダーゼと言う酵素を大量に保持しているが、この酵素は過酸化水素と塩素によって次亜塩素酸を生成し強力な殺菌作用を発現させている²⁵⁾。

3、活性酸素の発生

1) 生体外からの活性酸素

我々人間を始め、全ての生命体はその防御システムがなければ紫外線による活性酸素で殺傷される。可視光や紫外光を吸収する物質（増感物質：葉緑体の1つであるポルフィリン類など）と酸素の存在下で活性酸素が生成される。多くは一重項酸素であるが増感物質によってはスーパーオキシドラジカル、ヒドロキシラジカル、過酸過水素が生成する²⁶⁾。医療機関では必要な場所に紫外線発生装置の殺菌灯が取り付けられ、日常的に殺菌作業が行われている。また新生児黄疸ではビリルビンの減少を目的にした

光療法が行われるが、光照射で発生する一重項酸素によるビリルビン破壊である。

放射線 (X線、 γ 線) によっても活性酸素が産生される。放射線が吸収されると主に水分子のイオン化が起こり、生じたイオン (陽イオン) は次ぎの反応でヒドロキシラジカルを生じる²⁷⁾。生体にX線や γ 線を照射するとこの反応が生じている。ラジウムの放射線を発見したキュリー婦人は後年白血病で亡くなった。放射線は広島、長崎の被爆患者で白血病やその他の癌の原因になっている。1999年9月30日茨城県東海村で発生した臨界事故で、被爆者の一人は事故後211日後に亡くなられた。事故直後は元気でおられたが、DNAが損傷を受けているので、組織が再生されず時間の経過と共に障害が進んだ。放射線療法による癌治療も、発生した活性酸素を遺伝子に直接作用させ、或いは細胞膜に変化を与えて癌細胞に障害を及ぼすことを目的にしている。

可視光線、紫外線、X線、 γ 線はいずれも電磁波である。テレビや電子レンジなど身近な電気器具類からも電磁波 (エネルギーの弱い長い波長の電波) が出ている。最近急速に普及している携帯電話からも電磁波は出ている。飛行中や電車内での携帯電話の使用禁止はその事を示している。携帯電話からの電磁波は微弱であろうが、それによっても生体に活性酸素が発生していることは容易に予想される。それが脳に極めて近い状態で使用される点に問題がある。しかし携帯電話の有害性を示す明確な研究報告はまだない。

除草剤のパラコートは雑草の光合成機構を利用して発生する活性酸素を活用している。パラコートを散布された雑草は、光が充分であれば数時間で変色し、1~2日で枯死する。類縁物にジクワットがある。葉に散布されたパラコートの作用は、陽光下で雑草が産生した電子を1個受け取り、自らがパラコートラジカルに還元され、酸素に電子を渡して、パラコートに戻る。電子を受け取った酸素はスーパーオキシドラジカルになって葉緑体などを攻撃して枯死に至らしめる²⁸⁾。

タバコの煙のタールには約4,000種類の化合物が含まれ、その中の約40種類が発癌物質で、代表例がベンゾピレンである²⁹⁾。活性酸素種としてはタバコの煙に二酸化窒素と過酸化水素が含まれている³⁰⁾。食品添加物はWHO (世界保健機関) とFAO (国連食糧農業機構) が1962年から合同で食品企画計画を

始め、添加物はその中に入れられ、安全性を主体としてA1, A2, B, Cの分類リストが作成された³¹⁾。しかし亜硝酸ナトリウムなどは我が国では規制されているが、米国では規制されていないなどの統一がとれていない。発癌物質と言われるN-ニトロソ化合物の前駆体物質である亜硝酸ナトリウムはハム、ソーセージの発色剤に使用されているので、その摂取量には注意が必要と言われる³²⁾。

このように様々な原因で産生される活性酸素によって、我々の臓器や組織（実際は蛋白質や膜脂質、遺伝子）が傷つけられ、様々な疾病の原因になっている。

2) 生体内で産生される活性酸素

ミトコンドリアでは常に活性酸素が発生しているが、特に過激な運動時には多量の酸素の吸入に伴って、多量の活性酸素が産生されるものと考えられる。ミトコンドリアの呼吸鎖の数個所でスーパーオキシドが発生し、それが過酸化水素になると言われる³³⁾。

また前述のとおり、食細胞（マクロファージや好中球など）の活動時には多量の活性酸素が産生されている。切り傷・擦り傷で外部から細菌（バクテリア）が体内に侵入すると、食細胞の細胞膜で包み込み、スーパーオキシド、過酸化水素、次亜塩素酸で殺菌する。細菌などに感染して生じる膿汁は好中球が菌を貪食した結果である³⁴⁾。

心臓手術や臓器移植では一時的に血流を止めるが、手術が終わって再び血液が環流された時（再環流時）に多量の活性酸素が発生することが1970年代に判明した。再環流時にATPと好中球から多量の活性酸素が発生し組織を損傷すると考えられている³⁵⁾。過激な運動も「虚血—再環流」に近い状態と言われる。運動中の肝臓は虚血状態である。米国のJ・フィックスが36才でジョギングを提唱し、世界的なジョギングブームを巻き起こしたが、52才でジョギング中に突然死(1990年)したことから、運動の危険な一面が認識されるようになった。さらに強いストレスを受けて緊張したり、神経が高ぶったりしても同じ現象が生じ、多量の活性酸素で組織が損傷される³⁶⁾。

4、抗酸化物質（活性酸素を消去する物質又は活性酸素の発生を防ぐ物質）

1) 食物中の抗酸化物質

ビタミンC、ビタミンE、ビタミンB群、カロチノイド（ β -カロチン等）やポリフェノール類（カテキン、ケルセチン、レスベラトロール、ルチン等）は活性酸素を消去する作用を有する³⁷⁾。従ってこれらを含む食品である果物、ナッツ類、大豆類、緑黄色野菜から抗酸化物質を摂取することができる。また飲み物の緑茶、ほうじ茶、紅茶、ウーロン茶などもポリフェノール類を含むために我々には欠かせないものである³⁸⁾。図1にお茶類の抗酸化能を示した。後述するクメンヒドロペルオキシド/ヘモグロビン・メチレンブルー法による著者らの測定データである。抗酸化能は試料1.0ml当たりが還元したクメンヒドロペルオキシドの量で示されている。図1の「藁掛け玉しぶき」は100g当たりの価格が800円であるが、150円の「五月晴」より抗酸化能は低い。「藁掛け玉しぶき」はお茶の木の葉に藁を掛け、直射日光を避けたことで、紫外線に対する低い防御体制で生育できたことを意味すると考えられた。さらにワインにも抗酸化能が認められる³⁹⁾。赤ワインに含まれるポリフェノール類が明らかにされ⁴⁰⁾、さらに実際に飲んでその効果を実証した報告がなされて⁴¹⁾わが国に赤ワインブームが到来した。お茶と同様に著者らが開発した新しい抗酸化能の測定法でも、

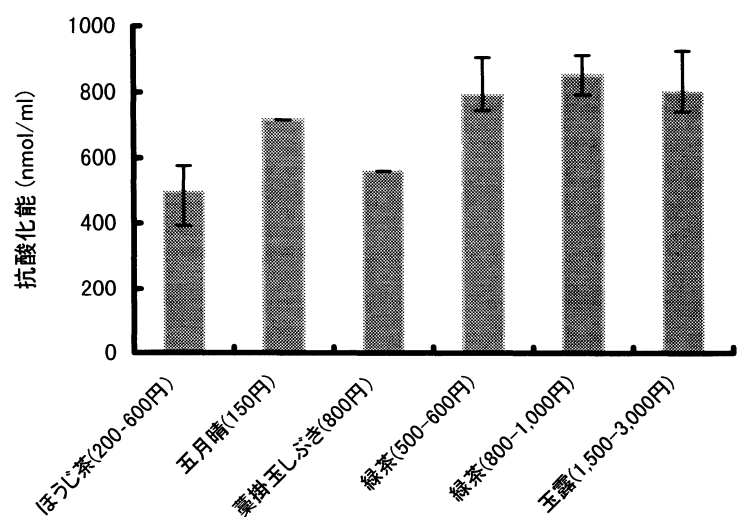


図1 お茶類の抗酸化能

ほうじ茶は3種類、他の緑茶類は17種類使用し、それらの買値(円)でまとめた。お茶の葉2gに沸騰水100mlを加え、1分間放置した後、20秒かけて容器に注ぎ試料とした。棒グラフのヒゲは各群の最小値と最大値を示した。

表1 ワインの抗酸化能

産地	赤ワイン(nmol/ml)		白ワイン(nmol/ml)	
国産(新発田市)	Tainai Wine	5,730	Tinai Wine	4,900
国産(上越市)	岩の原ワイン菊水印	8,900	岩の原ワイン菊水印	7,000
国産(巻町)	CAVE D'OCCI MAKI	7,300	CAVE D'OCCI MAKI	10,400
イタリア	CHIANTI RUFFINO	6,870	FALESCO	7,930
カリフォルニア	PETERSON	8,370	SANFORD CHARDONNAY	4,900
フランス	SORDEAUX SUPERIEUR	8,930	BORDEAUX BLANC	7,200
南アフリカ	-----		Capelands	10,500
平均	7,683		7,547	

すべてのワインは蒸留水で10倍希釈して測定した。測定法はクメンヒドロペルオキシド/ヘモグロビン・メチレンブルー法である。

ワインの高い抗酸化能は証明された⁴²⁾。表1にそのデータを示した。赤ワインと白ワインは共に、お茶より一けた高い抗酸化能を有していた。また赤ワインの高い抗酸化能が話題になったが、白ワインの抗酸化能もほぼ同等であることを、表1のデータは示している。

これらの抗酸化物質は水溶性と脂溶性の二つに大きく分類される。ビタミンC(別名はアスコルビン酸)は水溶性の代表的な抗酸化物質である。一方ビタミンE(別名は α -トコフェロール)は脂溶性の代表的な抗酸化物質である。細胞の外側や細胞質、ミトコンドリア内の水領域で生ずる活性酸素はビタミンCが働き、細胞膜や核膜などの脂質領域ではビタミンEが働く。ビタミンEが活性酸素を無毒化して、自身は抗酸化能力を失っても、近くのビタミンCによって再び抗酸化能を得るといった補い合いが見られる^{43,44)}。

2) 体内で合成される蛋白(酵素)と低分子量物質

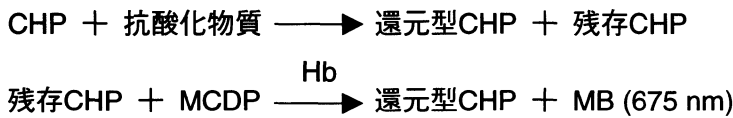
我々は活性酸素を無毒化する物質を食物や飲み物で摂取すると共に、体内で抗酸化物質を産生している。スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼの3種類である。これらは蛋白質の酵素と呼ばれる一群である。SODはスーパーオキシドラジカルを過酸化水素に変える。またカタラーゼは過酸化水素を水と酸素に変え、グルタチオンペルオキシダーゼは、過酸化脂質を無毒化する。これらの酵素は必要に応じて体内で合成されているが、適度な持続的な運動と良質な蛋白質摂取で、高いレベルの酵素活性を維持できるも

のと考えられている。過度な運動を急に行うと、産生される活性酸素の消去が間に合わずに組織の損傷が生じるものと考えられる。自衛隊特殊部隊の過酷な特殊訓練では、SOD活性が訓練終了後に遅れて上昇したと言う報告がある⁴⁵⁾。

さらに蛋白質(セルロプラスミン、トランスフェリン、アルブミン)、ビリルビン、尿酸、グルタチオンにも抗酸化能が認められている⁴⁶⁾。

5、抗酸化能の測定法

Stocks J(英国)らの方法は、酸化されやすい牛の脳を用いた方法である。牛の脳にヒト血清を加え、どの程度牛脳の酸化を抑えたかで、加えた血清が有した抗酸化能を知ろうとしたものである。1974年の報告で抗酸化能の最初の測定法であった⁴⁷⁾。一方、著者らの方法は牛脳の代わりに、クメンの過酸化物質であるクメンヒドロペルオキシド(CHP)を使用し、この過酸化物質が加えた血清や抗酸化物質でどの程度還元されたかで、抗酸化能を知ろうとしたものである^{48,49)}。用いたクメンの過酸化物質の名前からクメンヒドロペルオキシド/ヘモグロビン・メチレンブルー法と命名されている。図2に著者らの新しい抗酸化能測定法の原理を示し、さらに図3にはその測定法でのビタミンCの濃度と抗酸化能との関係を示した。抗酸化能の測定法には、他にWayner DDM⁵⁰⁾、Nakamura K⁵¹⁾、DeLange RJ⁵²⁾、Arshod MAQ⁵³⁾、Miller NJ⁵⁴⁾、Whitehead TP⁵⁵⁾の方法が報告されている。



CHP：クメンヒドロペルオキシド(cumene hydroperoxide)

Hb：ヘモグロビン(hemoglobin)

MCDP：10-N-methylcarbamoyl-3, 7-dimethylamino - 10H-phenothiazin

MB：メチレンブルー(methylene blue)

図2 クメンヒドロペルオキシド/ヘモグロビン・メチレンブルー (CHP/Hb・MB)法の測定原理

濃度既知の CHP は抗酸化物質との反応により、抗酸化物質の抗酸化能に応じて一部が還元され(還元型 CHP)、一部が残存する(残存 CHP)。CHP の減少量は抗酸化能の活性量に比例した。残存 CHP の測定は Qhishi ら⁸⁴⁾Yagi ら⁸⁵⁾の CHP 定量法を応用した。

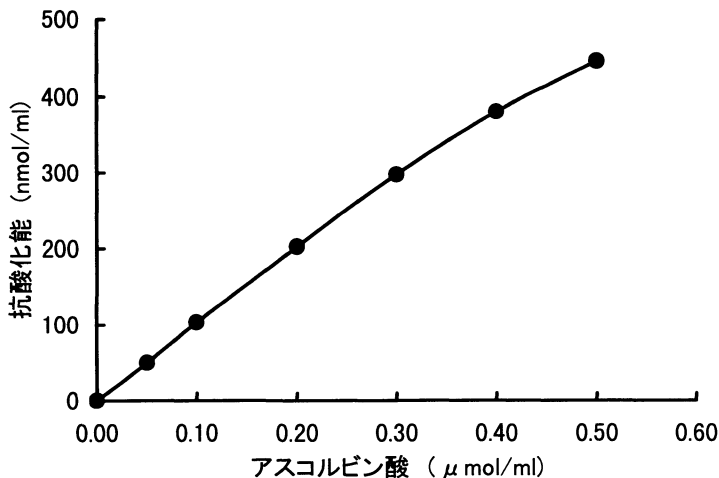


図3 CHP/Hb・MB法によるアスコルビン酸(ビタミンC)の抗酸化能

アスコルビン酸の 0.3 μmol/ml までは濃度に比例して抗酸化能が上昇した。

6、活性酸素からみた疾病

活性酸素が未熟児網膜症の原因になっている⁵⁶⁾ことは広く知られている。活性酸素と関係があると考えられている疾患を列挙するならば、癌、アレルギー疾患、糖尿病、腎疾患、消化器疾患、眼疾患、呼吸器疾患、高血圧、動脈硬化、心疾患、脳神経疾患、多臓器不全など、ほとんどの疾患の原因になっていると考えられている⁵⁷⁾。また疾患ではないが老化の原因の1つにも活性酸素が上げられている。

1) 癌

癌の発症と治療に活性酸素が関係していると考えられている^{58, 59)}。癌の発生の60%は紫外線や放射線、タバコなどの環境要因であると言われる。これらの環境要因からの活性酸素が遺伝子(DNA)を傷つけるが、その多くは「癌抑制遺伝子」によって修復或いは傷ついた遺伝子を持つ細胞を殺すことで癌化が防御されている。しかし「癌抑制遺伝子」が完全に機能しない場合、或いは機能しても持続的で強力な活性酸素で遺伝子を繰り返し傷つけられると癌化が始まると言われる¹⁰⁾。一方、癌治療にアドレマイシンなどの抗癌剤が使用されるが、これらの抗癌剤は体内の鉄を介して強力な活性酸素(ヒドロキシラジカル)を産生し、この活性酸素が癌の遺伝子を傷つけ、或いは切断して癌の進行を防いでいる⁶⁰⁾。他の抗癌剤にキノン系のアクチノマイシンD、マイトマイシンCがあるが、これらも同様に活性酸素のスーパーオキシドを生成する。

2) 血管障害

動脈硬化の最初の一步は酸化低比重リポ蛋白(酸化LDL)から始まる⁶⁾と考えられている。動脈硬化の発症と進展には、かなり以前から過酸化脂質の関与が報告されていたが、最近では内皮細胞、平滑筋細胞、単球、マクロファージなどにより産生された活性酸素で、LDLが酸化されて酸化LDLになることが決定的な因子の一つに認められている⁶¹⁻⁶⁴⁾。動脈硬化な

どの血管障害の発生機序はRossの総説⁶⁵⁾に見られる如く良く理解されるようになった。血管障害の進行は概略以下の過程を経る。①内皮細胞の機能障害(活性化)と細胞表面への単球、Tリンパ球の接着 ②白血球の内皮細胞間隙からの侵入 ③単球から分化したマクロファージの酸化LDLの取り込み ④泡沫細胞化。

なお酸化LDLとはLDLを構成する多価不飽和脂肪酸が酸化した状態であり、過酸化脂質に属し、活性酸素の一種である。

3) 生活習慣病

生活習慣病は「食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒などの生活習慣がその発症・進行に関与する疾患群」と定義されている⁶⁶⁾が、実際の発症は、疾患感受性遺伝子として、遺伝的にその疾患に罹患しやすい個人が生活習慣の影響を受けて発症すると考えられている³⁾。

① 高コレステロール

血清コレステロールの多くは LDL に含まれ、マクロファージは LDL 受容体と別の受容体から、無制限に酸化 LDL を取り込むことで泡沫細胞化する。

前述の如く、心疾患や脳血管疾患の原因となる血管障害は酸化 LDL から始まるとの報告は多い⁶¹⁻⁶⁴⁾。高コレステロールは必ずしも高 LDL とは同一ではないが、高コレステロールは高 LDL の場合が多く、また LDL が多量に存在すると酸化 LDL に変化する危険性が高まる。このことから高コレステロールと生活習慣病である脳卒中や虚血性心疾患とは、活性酸素である酸化 LDL を介して関連している。

② 喫煙

喫煙と血管障害との関係は、たばこ煙のニコチンと一酸化炭素が主に心血管系に影響する有害物質と言われる⁷⁾。またたばこ煙には活性酸素の過酸化水素が含まれていることもあって、たばこ煙抽出物は酸化 LDL を含む変性 LDL を生じると報告されている⁶⁷⁾。さらに喫煙により中性脂肪が上昇し、HDL コレステロールが減少するため⁶⁸⁾、酸化 LDL の増加する傾向が強まり血管障害に進展する。このような経過によって血管障害が生じている状態では、1本の喫煙によってでも心筋梗塞や脳梗塞の発症原因になると考えられている⁶⁹⁾。それは1本の喫煙で冠動脈の急激な攣縮（れんしゅく）が起こるので、この攣縮により動脈壁に生じていたプラークの破裂を引き起こし、この破裂が発症の引き金になると考えられている⁷⁾。

③ 高血圧

高血圧は脳卒中のリスクが高いと言われる⁷⁰⁾。一般に血管障害は、血管の分岐部に動脈硬化巣が多く、特に分枝の角度が直角に近いほど発生し易いとされている⁷¹⁾。岡田らは血管障害の始まりは、血管壁に加わるずり応力と考え、血管モデルを作成して血流や血管内皮細胞と酸化 LDL との関係解明に精力的に取り組んでいる⁷²⁾。一方活性酸素の一種である一酸化窒素は血管で合成されるが、それは前述のごとく

血圧調整機構に働き、その異常が高血圧症に関係していると考えられている⁸⁾。

4) 血液透析

血液透析患者は尿にカリウムを排泄できないために、血清カリウム値は上昇しやすい。血清高カリウムは心停止につながる危険性があるため、カリウムを多量に含む生野菜や果物の摂取制限が行われる。その制限で抗酸化物質のビタミン類が不足しやすい。またほとんどの透析患者は貧血であり、かなり頻繁に鉄剤の投与が行われる。生体中の過剰な鉄は活性酸素を産生する⁷³⁾。さらにほとんどの患者は低アルブミン血症のため、アルブミンによる抗酸化能も低下している^{74,75)}。活性酸素の産生から見ると、このように透析患者は不利な面が多い。しかし一方ではこのような不利な状況を補う一面もある。大方の透析患者の血清尿酸値は健常者より高いが、この尿酸が抗酸化能を有している。また透析患者の少ない好中球数と、その機能の低下⁷⁶⁾が活性酸素の産生を減少させる方向に作用しているかもしれない。

5) FALS と拡張性心筋症

難病と言われる家族性筋萎縮性側索硬化症(FALS)は抗酸化酵素の一種である SOD が正常に機能しない結果であることが判明している⁷⁷⁾。同様に難病と言われる拡張性心筋症は微量金属のセレン不足のために、そのセレンを必要とするグルタチオンペルオキシダーゼが酵素活性を持たないことから発症する場合があることも判明している⁷⁸⁾。

7、健康維持のための日常生活

我々は自ら抗酸化物質を産生すると共に、食物として植物の持つ抗酸化物質を取り込み、活性酸素防御システムを構築している。従って、アルブミンを始め、各種の抗酸化酵素の合成には良質な蛋白質が必要であり、またビタミンCを始めとする抗酸化能を有する各種ビタミン類、ポリフェノール類は新鮮で良質な野菜・果物・飲み物等から摂取しなければならない。健康の維持には抗酸化物質の産生と摂取を意識した食生活が求められる。

有酸素運動は活性酸素を生じるので、様々な疾患の発生を助長しているのではないかと考えられた。しかし適度な運動は生体に刺激を与え、組織の機能を一時的には低下させるものの、その後の組織の機

能は高まると考えられている。運動の持久力を高めるのはビタミンEと言われる⁷⁹⁾。ラットにビタミンEを与えての運動負荷では、血清過酸化脂質の増加は抑制されたとの報告がある⁸⁰⁾。

高コレステロール、喫煙、高血圧は心筋梗塞の危険因子と言われている。前述の如く心筋梗塞は動脈硬化から発症し、動脈硬化は酸化LDLから生じる⁸¹⁾。酸化LDLの生成原因は幾つかの因子が関与している多因子説が有力である。心筋梗塞の発症について、高コレステロール、喫煙、高血圧の三大危険因子を持たない人を1にすると、発症危険度は、高コレステロール血症患者は6倍、喫煙者は2倍、高血圧症は4倍にそれぞれ上昇する。さらにこれら三大危険因子をすべて持っている、その危険度は27倍にまで上昇すると言われる⁸²⁾。

8、まとめ

酸素を利用する好気的生命体は植物、動物を問わず、すべて活性酸素の防御システムが必要であった。地球上にそれらが誕生した時から、主に紫外線によって発生する活性酸素を無毒化するシステムを構築しながら進化してきた。現在に生きる我々は紫外線に限らず、活性酸素を産生する喫煙、X線照射、車の排気ガス、食品添加物や残留農薬などの各種化学物質に曝されている。切り傷やストレスも活性酸素を産生する。防御システムを大きく上回る活性酸素は生体組織に大きなダメージを与えるので、活性酸素の発生を可能な限り少なくする努力が求められる。浜辺で必要以上に肌を紫外線に曝してはならない。

我々の活性酸素の防御システムは、食事として他の植物や動物が有する抗酸化物質を摂取することで半ば構築されている。自然の中で元気に育った緑黄色野菜や果物は高い抗酸化能を有している。また我が国における「お茶を飲む習慣」は抗酸化物質のポリフェノールを摂取する大切な飲み物である。抗酸化能を有する飲み物は緑茶やほうじ茶に限らず、紅茶、コーヒー、ウーロン茶などがある。食べ物・飲み物を多種類バランス良く、腹八分目を心がけて摂取することが重要である。生活習慣病と言われる糖尿病や脳血管障害の予防には食事の質と共に、量のコントロールが重要である。血中でのLDL濃度の上昇と滞留時間の延長が、そのまま酸化LDLを増加させ生活習慣病につながっている⁸³⁾。

体内で合成される3種類の酵素も重要な防御シ

テムを形成している。これらの酵素は蛋白質であるので、その原料となる良質な蛋白質は食事から摂取しなければならない。また適度な運動（無理をしないニコニコペース）がこれら酵素レベルの維持に有効と考えられている。

活性酸素が与える生体への影響は、まだ不明な点が多い。最近増加している携帯電話からの電磁波と脳との関係などは早急に研究されるべき課題である。

おわりに

本総説は新潟県立看護短期大学第7回桜桃祭（平成12年度大学祭）で行われた一般公開講座での講演「健康と活性酸素」をまとめたものである。また文中で述べた「抗酸化能の新しい測定法」の開発で新潟県立看護短期大学共同研究事業から助成を受けた。ここに記して感謝申し上げる。

文献

- 1) 日本医療企画 WIBA 編纂室編：死因別死亡数および死亡率の年次推移、WIBA'96、東京、992-994、1996。
- 2) 厚生省：生活習慣病対策と地域保健、厚生白書（平成12年版）、ぎょうせい、東京、p246-249、2000。
- 3) 中尾一和（特集コーディネーター）：生活習慣病と遺伝子、遺伝子医学、3、602-650、1999。
- 4) Martin, M.J., Hulley, S. B., Browner, W. S., et al.: Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implication from a cohort of 361,662 men. *Lancet*, 2, 933-936, 1986.
- 5) Konishi, M., Iso, H., Iida, M., et al.: Trends for coronary heart disease and its risk factors in Japan: epidemiologic and pathologic studies. *Jpn Circ J*, 54, 428-435, 1990.
- 6) 高橋和雄、斎藤 康：平滑筋細胞を中心に、血清脂質のやさしいみかた（仲村治雄ほか監修）、ライフサイエンス・メディカ、東京、p77-80、1994。
- 7) 小西正光：喫煙と循環器疾患、臨床栄養、95、805-814、1999。
- 8) Sies, H., 編、真鍋雅信 他監訳：酸素ストレス—活性酸素障害と疾病—、高血圧、真興交易医学出版部、東京、p380、1996。
- 9) 山下直秀：癌遺伝子治療の標的（p53）、遺伝子医学、3、510-515、1999。
- 10) 船渡忠男：がん遺伝子・がん抑制遺伝子、臨床病理、47、1020-1026、1999。
- 11) 近藤和雄：活性酸素、PHP 研究所、東京、p32、1999。
- 12) 井上正康：生命の内景と医食の接点を求めて、活性酸素と医食同源（井上正康編著）、共立出版、東京、p3、

- 1996.
- 13) Sies, H., 活性酸素と疾患 (井上正康 監訳)、学会出版センター、東京、p2, 1987.
 - 14) Behar, D., Czapski, G., Rabani, J., et al.: The acid dissociation constant and decay kinetics of the perhydroxy radical. *J Phys Chem*, 74, 3209-3213, 1970.
 - 15) Merkel, P. B., Kearns, D. R.: Radiationless decay of singlet molecular oxygen in solution. An experimental and theoretical study of electronic-to-vibration energy transfer. *J Am Chem Soc*, 94, 7244-7253, 1972.
 - 16) Gutteridge, J. M. C.: Fate of oxygen free radicals in extracellular fluids, *Biochem Soc Trans*, 10, 72-73, 1982.
 - 17) Oshino, N., Jamieson, D., Sugano, T., et al.: Optical measurement of the catalase-hydrogen peroxide intermediate (Compound I) in the liver of anaesthetized rats and its implication to hydrogen peroxide production in situ, *Biochem J*, 146, 66-77, 1975.
 - 18) Guderian, R., Klumpp, G., Klumpp, A.: Plants and pollutants in developed and developing countries, *Int Symp Izmir, Turkey. Bornova, Izmir: Ege University*, p231-268, 1988.
 - 19) Hammer, C. T., Wills, E. D.: The role of lipid components of the diet in the regulation of the fatty acid composition of the rat liver endoplasmic reticulum and lipid peroxidation, *Biochem J*, 174, 585-593, 1978.
 - 20) 小林一雄: 活性酸素の寿命とその生理的意味、活性酸素 (中野稔ほか編)、共立出版、東京、p26-31, 1988.
 - 21) Desai, I. D., Sawant, P. L., Tappel, A. L.: Peroxidative and radiation damage to isolated lysosomes, *Biochem Biophys Acta*, 86, 277-278, 1964.
 - 22) 田中 浄: 公害ガス、活性酸素 (中野 稔ほか編)、共立出版、東京、p172-177, 1988.
 - 23) 嵯峨井勝、市瀬孝道、国立公害研究所研究報告、31, 67-79, 1981.
 - 24) 吉川敏一、市川 寛: NOラジカル 各種疾患とNO、活性酸素・フリーラジカル、4, 470-477, 1993.
 - 25) Klebanoff, S. J., Clark, R. A.: The neutrophil function and clinical disorders, North-Holland, Amsterdam, p410-434, 1978.
 - 26) Ito, T.: Cellular and subcellular mechanisms of photodynamic action: the 102 hypothesis as a driving force in recent research, *Photochem Photobiol*, 28, 493-508, 1978.
 - 27) 吉井義一: 放射線生物学概論、第3版、北海道大学図書刊行会、北海道、p83-86, 1986.
 - 28) 松中昭一: 除草剤としてのパラコート、*医学のあゆみ*、142, 143-145, 1987.
 - 29) 津和古充朝、上地真一: タバコをのんだら癌になるか、化学への誘い、廣川書店、東京、p56-57, 1998.
 - 30) Nakayama, T., Church, D.F., Pryor, W. A.: Quantitative analysis of hydrogen peroxide formed in aqueous cigarette tar extracts, *Free Radical Biol Med*, 7, 9-15, 1989.
 - 31) 藤井正実: 食品添加物、活性酸素と医食同源 (井上正康編著)、共立出版、東京、p126-134, 1996.
 - 32) 津和古充朝、上地真一: ハム、ソーセージ、ベーコンのピンク色は何の色、化学への誘い、廣川書店、東京、p44-45, 1998.
 - 33) Loschen, G., Azzi, A., Richter, C., et al.: Superoxide radicals as precursors of mitochondrial hydrogen peroxide, *FEBS Lett*, 42, 68-72, 1974.
 - 34) 吉川敏一、高野裕久、近藤元治: 食細胞の活性酸素生成と疾患、活性酸素・フリーラジカル、1, 212-229, 1990.
 - 35) 竹村俊樹、市川敏一、吉田憲正ほか: 虚血再灌流障害における白血球-血管内皮細胞相互作用と血小板の役割、*消化器科*、22, 496-504, 1996.
 - 36) 谷口直之、藤井順逸、鈴木敬一郎: 活性酸素 Q&A、医薬ジャーナル社、大阪、p110-111, 1996.
 - 37) 杉田 収: 抗酸化能の測定、*医学のあゆみ*、181, 524-526, 1997.
 - 38) 石澤信人、杉田 収、斎藤秀晃ほか: ワインと各種飲料中の抗酸化能、新潟県立看護短期大学紀要、3, 3-8, 1997.
 - 39) Kondo, K., Matsumoto, A., Kurata, H., et al.: Inhibition of oxidation of low-density lipoprotein with red wine, *Lancet*, 344, 1152, 1994.
 - 40) Miller, N. J., Rice-Evans, C. A.: Antioxidant activity of resveratrol in red wine, *Clin Chem*, 41, 1789, 1995.
 - 41) Whitehead, T. P., Robinson, D., Allaway, S.: Effect of red wine ingestion on the antioxidant capacity of serum, *Clin Chem*, 41, 32-35, 1995.
 - 42) 杉田 収: 赤ワインの抗酸化能、*検査と技術*、26, 812-813, 1998.
 - 43) Niki, E.: Interaction of ascorbate and alpha-tocopherol, *Ann NY Acad Sci*, 498, 186-199, 1987.
 - 44) McCay, P. B.: Vitamin E: interactions with free radicals and ascorbate, *Ann Rev Nutr*, 5, 323-340, 1985.
 - 45) Ohno, H., Kayashima, S., Nagata, N., et al.: Changes in immunoreactive manganese superoxide dismutase concentration in humans serum after 93h strenuous physical exercise, *Clin Chim Acta*, 215, 213-219, 1993.
 - 46) Sies, H.: Strategies of antioxidant defense, *Eur J*

- Biochem, 215, 213-219, 1993.
- 47) Stocks, J., Gutteridge, J. M. C., Sharp, R. J., Dormandy, T. L.: Assay using brain homogenate for measuring the antioxidant activity of biological fluids, *Clin Sci Mol Med*, 47, 215-222, 1974.
 - 48) 杉田 収、岡田正彦、木村 聡ほか：ヒト血清過酸化脂質測定法の改良、*臨床病理*、41, 914-918, 1993.
 - 49) 杉田 収、中野正春、松戸隆之ほか：クメンヒドロペルオキシドを用いたヒト血漿抗酸化能の測定、*臨床病理*、46, 271-276, 1998.
 - 50) Wayner, D. D. M., Burton, G. W., Ingold, K. U., et al.: Quantitative measurement of the total peroxyl radical-trapping antioxidant capacity of human blood plasma by controlled peroxidation, *FEBS Lett*, 187: 33-37, 1985.
 - 51) Nakamura, K., Endo, H., Kashiwazaki, S.: Serum oxidation activities and rheumatoid arthritis, *Int J Tissue Res*, 9, 307-316, 1987.
 - 52) DeLange, R. J., Glazer, A. N.: Phycoerythrin fluorescence-based assay for peroxy radicals: a screen for biologically relevant protective agents, *Analyt Biochem*, 177, 300-306, 1989.
 - 53) Arshod, M. A. Q., Bhadra, S., Cohen, R. M., et al.: Plasma lipoprotein peroxidation potential: a test to evaluate individual susceptibility to peroxidation, *Clin Chem*, 37, 1756-1758, 1991.
 - 54) Miller, N. J., Rice-Evans, C., Davies, M. J., et al.: A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates, *Clin Sci*, 84, 407-412, 1993.
 - 55) Whitehead, T. P., Thorpe, G. H. G., Maxwell, S. R. J.: Enhanced chemiluminescent assay for antioxidant capacity in biological fluids, *Anal Chim Acta*, 266, 265-277, 1992.
 - 56) 美濃 真：未熟児網膜症、活性酸素（中野稔ほか編）、共立出版、東京、p456, 1988.
 - 57) 吉川敏一：フリーラジカルの医学、診断と治療社、東京、p69, 1997.
 - 58) Miller, R.C., Osmak, R., Zimmerman, M., et al.: Mechanisms of cytotoxicity and chemosensitization-sensitizers, protectors and oncogenic transformation in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 8, 771-775, 1982.
 - 59) Vuillaume, M.: Reduced oxygen species, mutation, induction and cancer initiation. *Mutation Res*, 186, 43-72, 1987.
 - 60) Carter, S. K.: Adriamycin-A review. *J Natl Cancer Inst*, 55, 1265-1274, 1975.
 - 61) Glavind, J., Hartman, S., Clemesen, J., et al.: Studies on the role of lipoperoxides in human pathology II. The presence of peroxidized lipids in the atherosclerotic aorta, *Acta Path Microb Scand*, 30, 1-6, 1952.
 - 62) Aoyama, S., Iwakami, M.: On the role of fatty acid peroxides in atherogenesis, *Jpn Heart J*, 6, 128-143, 1965.
 - 63) Iwakami, M.: Peroxides as a factor of atherosclerosis, *Nagoya J Med Sci*, 28, 50-66, 1965.
 - 64) Yagi, K.: Assay for serum lipid peroxide level and its clinical significance in lipid peroxides in biology and medicine. Academic Press New York, p223-242, 1982.
 - 65) Ross, R.: Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*, 138, S419-S420, 1999.
 - 66) 厚生省：「生活習慣病」導入の意義、厚生白書（平成9年版）、ぎょうせい、東京、p60, 1997.
 - 67) Yokode, M., Kita, T., Arai, H., et al.: Cholesteryl ester accumulation in macrophages incubated with low density lipoprotein pretreated with cigarette smoke extract, *Proc Natl Acad Sci USA*, 85, 2344-2348, 1988.
 - 68) Facchini, F. S., Hollenbeck, C. B., Jeppesen, J., et al.: Insulin resistance and cigarette smoking, *Lancet*, 339, 1128-1130, 1992.
 - 69) Quillen, J. E., Rossen, J. D., Oskarsson, H. J., et al.: Acute effect of cigarette smoking on the coronary circulation: constriction of epicardial and resistance vessels, *J Am Coll Cardiol*, 22, 642-647, 1993.
 - 70) Kannel, W. B., Wolf, P. A.: Epidemiology of cerebrovascular disease. In: Ross Russell, R. W., ed., *Vascular disease of the central nervous system*. 2nd ed., Churchill, Livingstone, New York, p1-24, 1983.
 - 71) Roach, M. R., Brown, N.: What protect arm arteries from atherosclerosis?, *biofluid Mechanics*, Liepsch, D., ed., Springer-Verlag, Berlin, 7-16, 1990.
 - 72) Okada, M., Sugita, O., Miida, T., et al.: Effects of modified low density lipoprotein and hypoxia on the expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1, *La Presse Médicale*, 24, 483-488, 1995.
 - 73) 岡田 茂：自由鉄の引き起こす脂質過酸化により誘導されたアポトーシス、DNA修飾、発がんはビタミンEにより防御される、*ビタミン*、72, 60, 1998.
 - 74) Lowrie, E. G., Lew, N. L.: Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis*, 15, 458, 1991.
 - 75) 平沢由平：透析療法マニュアル、日本メデイカルセンター（4版）、東京、p200, 1993.

- 76) 阿岸鉄三：透析入門、秀潤社、東京、p251, 1994.
- 77) Rosen, D. R., Siddique, T., Patterson, D., et al.: Mutations in Cu/Zn-superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis, *Nature*, 362/6415, 59-62, 1993.
- 78) Levander, O. A.: A global view of human selenium nutrition, *Ann Rev Nutr.*, 7, 227-250, 1987.
- 79) 吉川敏一、西村俊一郎、近藤元治：運動と活性酸素、*体力科学*, 43, 241-246, 1994.
- 80) 西村俊一郎、吉川敏一、松山希一ほか：ビタミンE研究の進歩、共立出版、東京、p291-294, 1995.
- 81) Steinberg, D., Parthasarathy, S., Carew, T. E., et al.: Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity, *N Engl J Med*, 320, 915-924, 1989.
- 82) 近藤和雄：活性酸素、PHP 研究所、東京、p154-155, 1999.
- 83) 横山信治：高脂血症、検査と技術、28, 1394-1403, 2000.
- 84) Ohisi, N., Ohkawa, H., Miike, A., et al.: A new assay method for lipid peroxides using a methylene blue derivative, *Biochem Int*, 10, 205-211, 1985.
- 85) Yagi, K., Kiuchi, K., Saito, Y., et al.: Use of a new methylene blue derivative for determination of lipid peroxides in foods, *Biochem Int*, 12, 367-371, 1986.